

INFORME TECNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas, al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas, al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Inmunoglobulina Humana 10% Solución Inyectable con L-prolina (INCN)
Indicación específica:	Miastenia Gravis
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas-INCN
Número de casos anuales:	36 casos como enfermedades neurológicas autoinmunes (INCN)

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Inmunoglobulina Humana
Formulación propuesta para inclusión	Inmunoglobulina Humana 10% Solución Inyectable con L-prolina
Verificación de Registro Sanitario¹:	Inmunoglobulina Humana 5% Solución Inyectable (05 RS) Inmunoglobulina Humana 10% Solución Inyectable (02 RS)
Alternativas en el PNUME²:	-----

III. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA DE INFORMACION

a. PREGUNTA DE EVALUACIÓN

¿Es efectivo/eficaz el uso de la Inmunoglobulina humana en el tratamiento de la Miastenia Gravis (Crisis Miasténica)?

¿Es seguro el uso el uso de la Inmunoglobulina humana en el tratamiento de la Miastenia Gravis (Crisis Miasténica)?

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso noviembre 2016.

² Resolución Ministerial N°399-2015-MINSA. Documento Técnico “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso noviembre 2016.



- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA

La miastenia gravis es una enfermedad infrecuente con una prevalencia mundial estimada de 100 a 200 por millón de habitantes. En un estudio de Noruega se encontró una tasa de incidencia anual de 8,8 a 16 por millón, y una prevalencia de 131 a 145 por millón. Si bien la miastenia gravis se informa que ocurre en todos los grupos étnicos, las diferencias relativas en la prevalencia de la enfermedad aún no se han determinado. La enfermedad se manifiesta de la infancia hasta la vejez y puede ocurrir en ambos sexos, aunque hay más mujeres afectadas que hombres. En las mujeres generalmente se presentan durante la edad fértil y los hombres típicamente desarrollan los síntomas en una edad posterior, con una edad mediana de inicio en la séptima década, parece que la prevalencia de la miastenia gravis está en aumento, particularmente en los países desarrollados, esto puede deberse, en parte, al envejecimiento de la población, a la mejora de la longevidad de los pacientes con miastenia gravis y a la disponibilidad de herramientas diagnósticas más precisas. El subgrupo de miastenia gravis con anticuerpos dirigidos contra la tirosina quinasa muscular específica afecta predominantemente a las mujeres (entre el 80% y 90% de los pacientes). La incidencia es significativamente mayor en las mujeres de raza oscura, particularmente en Estados Unidos.³

Clasificación clínica según la Fundación Americana de Misatenia Gravis:⁴

Clase I	Debilidad de cualquier músculo ocular o ptosis sin evidencia de otro compromiso
Clase II	Compromiso ocular y debilidad de otros músculos de carácter leve.
Clase IIa	Compromiso de predominio axial y apendicular.
Clase IIb	Compromiso de predominio bulbar o respiratorio.
Clase III	Compromiso ocular y debilidad de otros músculos de carácter moderado.
Clase IIIa	Compromiso de predominio axial y apendicular.
Clase IIIb	Compromiso de predominio bulbar o respiratorio.
Clase IV	Compromiso ocular y debilidad de otros músculos de carácter severo.
Clase IVa	Compromiso de predominio axial y apendicular.
Clase IVb	Compromiso de predominio bulbar o respiratorios (requerimiento de sonda nasogástrica, sin necesidad de intubación orotraqueal)

³ Robert P. Lisak. Myasthenia gravis. BestPractice [Internet]. Actualizado Diciembre 21, 2015. [Consultado diciembre del 2016]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

⁴ Robert P. Lisak. Myasthenia gravis. BestPractice [Internet]. Actualizado Diciembre 21, 2015. [Consultado diciembre del 2016]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>



Clase V Requerimiento de intubación orotraqueal para mantener la vía aérea.

El estadio más grave de la miastenia gravis se denomina crisis miasténica, la cual es una causa reversible de la parálisis neuromuscular, que requiere de un diagnóstico precoz y asistencia respiratoria, pues los músculos comprometidos son de vital importancia. La crisis miasténica es la condición final de la enfermedad. Se dice que hay crisis cuando existe insuficiencia respiratoria o extubación posoperatoria retrasada por timectomía por más de 24 horas. Esta condición lleva a una reducción del volumen corriente. Sin embargo, al parecer un aumento rápido y marcado de la debilidad bulbar y muscular distal sin existir insuficiencia respiratoria, debe ser también definido como crisis en un paciente miasténico. Entre los factores que desatan la crisis se encuentran las infecciones respiratorias, sepsis, procedimientos quirúrgicos, aspiración, disminución rápida de la modulación inmune por medio de un tratamiento de corticoides, la exposición a los fármacos que pueden aumentar la debilidad miasténica y el estado de embarazo, este último debido a la brusca caída de los niveles séricos de la alfa-fetoproteína.⁵

Alrededor de 8 a 27% de los pacientes con miastenia gravis experimentan una crisis miasténica durante la vida. Suele manifestarse durante los dos primeros años de diagnóstico, tiene mayor gravedad en pacientes con debilidad en los músculos de la orofaringe y cuando se asocia con timoma. Se han establecido características demográficas de acuerdo con la edad en la que aparece la crisis miasténica. Éste tiene proporción 2:1 en favor del sexo femenino cuando se manifiesta antes de los 50 años de edad, pero la proporción se iguala cuando sobreviene después de la sexta década de la vida. Asimismo, el paciente diagnosticado con miastenia gravis después de los 50 años tiene riesgo mayor de 50% de tener un evento de crisis durante la vida, comparado sólo 15-20% de posibilidad cuando el diagnóstico se establece en edad temprana.⁶

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

a. FARMACOLOGIA⁷

La inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Normalmente se prepara a partir de mezclas de plasma de no menos de 1000 donaciones. La distribución de subclases de la inmunoglobulina G es estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo. Las dosis suficientes de este producto farmacéutico pueden restablecer las concentraciones anormalmente bajas de inmunoglobulina G hasta los valores normales.

b. FARMACOCINETICA⁸

Inmediatamente después de su administración intravenosa, la inmunoglobulina está completamente biodisponible en la circulación del paciente. Se distribuye con relativa rapidez entre el plasma y el líquido extravascular, alcanzándose aproximadamente después de 3-5 días un equilibrio entre los compartimentos intravascular y extravascular.

⁵ S Gómez. Misatena Gravis: una revisión actual de la enfermedad. Med UIS. 2013;2b(3):13-22.

⁶ J Fernandez et al. Crisis miasténica. Artículo de revisión. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):341-354.

⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). FLEBOGAMMA (Inmunoglobulina humana normal) [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

⁸ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). FLEBOGAMMA (Inmunoglobulina humana normal) [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

La revisión en diferentes fuentes de información como BestPractice⁹, UpToDate¹⁰, Dynamed¹¹ y Guías de Práctica Clínica de Australia¹² y México¹³ el tratamiento de la Miastenia gravis es el siguiente:

Miastenia ocular.

Consideran el uso de:

- Inhibidores de la colinesterasa
Debe ser el tratamiento de primera línea
Se utiliza para el tratamiento sintomático de la miastenia gravis ocular.
- Los corticosteroides a menudo se utilizan como inmunoterapia inicial en pacientes con alteraciones oculares de miastenia gravis, por lo general tras una respuesta inadecuada a los inhibidores de la colinesterasa.
- Existen evidencias para hacer recomendaciones con respecto a:
 - Los inhibidores de la colinesterasa, corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores mejoran los síntomas de miastenia ocular
 - Los medicamentos anticolinesterásicos tienen efectos en la reducción del riesgo de la progresión de la miastenia generalizada.
- Existen pruebas suficientes para apoyar o refutar el tratamiento con Azatioprina y/o corticosteroides para reducir la probabilidad de progresión de la miastenia generalizada.

Miastenia generalizada

Considera el uso de:

- Inhibidores de la acetilcolinesterasa
 - Debe ser el tratamiento de primera línea
 - Utilizado para el tratamiento sintomático de la miastenia gravis
 - Tratamiento de la enfermedad leve generalizada
 - Los pacientes no pueden utilizar la terapia de inmunosupresión
 - Terapia adyuvante de la inmunoterapia en pacientes con debilidad persistente.
 - Piridostigmina.
 - En los Estados Unidos la FDA aprueba solo las formulaciones orales para la miastenia gravis.
 - Se debe preferir la piridostigmina que a la efedrina en el tratamiento sintomático de la miastenia gravis.
 - Neostigmina
 - Tiene una corta pero más pronunciada actividad que la piridostigmina.
 - Complicación con el aumento de las secreciones.
 - Ajustar la dosificación para administrar dosis mayores en los momentos de mayor fatiga

⁹ Robert P. Lisak. Myasthenia gravis. BestPractice [Internet]. Actualizado Diciembre 21, 2015. [Consultado octubre del 2016]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

¹⁰ Shawn J Bird. Treatment of myasthenia gravis. UpToDate®. [Internet]. Actualizado Mayo 15, 2015. [Fecha de consulta: Octubre 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹¹ MYASTHENIA GRAVIS. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. Actualizado Agosto 27, 2016 [Fecha de consulta: Octubre 2016]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

¹² Neuromuscular disorders. Myasthenia gravis. eTG complete [Internet]., Therapeutic Guidelines Limited, Actualizado octubre del 2015 [Fecha de consulta: Octubre del 2016] URL disponible en: <http://etg.tg.org.au/ip/>,

¹³ CENETEC. Guía de Práctica Clínica Tratamiento de la Miastenia gravis en el adulto. México 2010



- Puede ser administrado por vía oral, IV, vía intramuscular (para pruebas de diagnóstico), o por vía subcutánea.
- Las dosis orales son aproximadamente 30 veces mayor que las dosis parenterales.
- Corticosteroides
 - A menudo se utiliza como inmunoterapia inicial en pacientes con miastenia gravis generalizada, por lo general tras una respuesta inadecuada de los inhibidores de la acetilcolinesterasa.
 - Puede presentarse debilidad transitoria y exacerbaciones miasténicas durante las dos primeras semanas al comenzar con corticosteroides.
 - Prednisolona por vía oral debe ser el fármaco de primera elección cuando es necesaria la medicación inmunosupresora para el tratamiento de la miastenia.
 - Para el manejo de la iniciación de altas dosis de esteroides (por ejemplo, para los pacientes críticamente enfermos), generalmente la dosis inicial de prednisona es de 60-80 mg/día (1,5-2 mg/kg/día)
 - Existe información que el tratamiento con corticoides tiene beneficio a largo plazo en dos series de casos.
- Agentes inmunosupresores
 - Existe limitada evidencia sobre el uso de agentes inmunosupresores para la miastenia gravis, pero la ciclosporina puede estar asociada con una mejoría.
 - Los agentes inmunosupresores, tales como la ciclosporina o Azatioprina, pueden ser eficaces, pero ambos tienen riesgo de efectos adversos graves.
 - Azatioprina
 - Puede ser utilizado como monoterapia inicial o como fármaco economizador de esteroides.
 - Los efectos adversos pueden ocurrir en aproximadamente 10%-15% de pacientes.
 - Para pacientes que requieran terapia inmunosupresora a largo plazo debido a la falta de respuesta al tratamiento anticolinesterásicos.
 - Ciclosporina
 - Se puede utilizar como fármaco economizador de esteroides o de debilidad generalizada refractaria.
 - Mejora en la resistencia normalmente dos meses después de comenzar la medicación.
 - Ciclosporina es eficaz para el tratamiento de la miastenia gravis, pero solo debe considerarse en pacientes que no toleran o no responden a la Azatioprina.
 - Micofenolato mofetil
 - Utilizado como monoterapia inicial en pacientes con riesgo de complicaciones o como medicación economizador de esteroides
 - Mejora en la resistencia normalmente dos meses después de comenzar la medicación.
 - Micofenolato mofetil puede ser utilizado en pacientes que no toleran o no responden a la Azatioprina.
 - Micofenolato mofetil debe interrumpirse 3 meses antes de la concepción.
 - Metotrexato
 - Metotrexato se debe utilizar en pacientes con miastenia que no responden a los medicamentos inmunosupresores de primera elección.
 - Metotrexato se debe suspender al menos 3 meses antes de intentar concepción (es perjudicial tanto para los espermatozoides y óvulos)
 - La adición de metotrexato a la prednisona puede no disminuir la severidad de la enfermedad o reducir la necesidad de prednisona en pacientes con miastenia gravis generalizada.
 - La adición de metotrexato a la prednisona puede reducir la necesidad de prednisona en un año, pero no a los dos años en comparación con Azatioprina.



- Se debe considerar la inmunoterapia agresiva en pacientes con timoma y pacientes con anticuerpos contra el receptor anti rianodina (RyR) y quienes pueden tener una enfermedad más grave.
- Debería analizarse el uso de Tacrolimus en pacientes con enfermedad mal controlada, especialmente con pacientes anticuerpo RyR positivo.
- Ciclofosfamida limitada el uso en pacientes con miastenia que no toleran o no responden a esteroides más Azatioprina, metotrexato, ciclosporina, o micofenolato mofetil.
- Rituximab
Rituximab puede mejorar la función clínica y reducir la necesidad de corticosteroides en pacientes con miastenia gravis (basado en 4 series de casos)
- Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)
 - Recomendado para el uso de la inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de las exacerbaciones y la enfermedad de moderada a severa.
 - Se puede utilizar para proporcionar mejora en la resistencia a corto plazo durante las exacerbaciones o crisis miasténicas, los pacientes con sepsis o en pacientes antes de la cirugía son buenos candidatos para el intercambio de plasma.
 - En pacientes con crisis miasténica, IGIV puede estar asociado con menores tasas de mortalidad y menos complicaciones que el intercambio de plasma.
 - IGIV puede proporcionar una mejora a corto plazo en las puntuaciones de fuerza para los pacientes con empeoramiento o con miastenia gravis sintomática
- Plasmaféresis
 - La evidencia es insuficiente para comparar la eficacia de inmunoglobulina intravenosa y la plasmaféresis en el tratamiento de la miastenia gravis.
 - Las recomendaciones para el uso del intercambio plasmático realizadas por la Academia Americana de Neurología (AAN) y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS), son diferentes.
 - Federación Europea de Sociedades Neurológicas-EFNS
 - Recomienda el intercambio plasmático como tratamiento a corto plazo en la miastenia, especialmente para Inducir la remisión en casos severos y para la preparación de cirugía.
 - El uso repetido de intercambio de plasma no se recomienda como tratamiento para lograr una inmunosupresión continua y duradera de la miastenia gravis.
 - La inmunoglobulina intravenosa y el intercambio plasmático parecen ser igualmente eficaces en el tratamiento de las exacerbaciones de la miastenia gravis.
 - Academia Americana de Neurología-AAN
 - No encuentra pruebas suficientes para recomendar el uso de la plasmaféresis para miastenia gravis en la crisis miasténica y la pre-timectomía.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

MEXICO (2010)¹⁴

El Instituto Mexicano del Seguro Social en su Guía de referencia rápida para el tratamiento de la miastenia gravis en el adulto, para el tratamiento farmacológico de la crisis miasténica recomienda:

- La crisis miasténica es una emergencia médica que amenaza la vida, requiere diagnóstico temprano y asistencia respiratoria. Es causada por una debilidad grave de los músculos respiratorios, músculos de vía aérea superior (miastenia bulbar) o ambos.

¹⁴ Instituto Mexicano de Seguro Social. Guía de Práctica Clínica. Tratamiento de la miastenia gravis en el adulto. 2010



- Aproximadamente 15 a 20% de los pacientes con miastenia gravis, experimentan esta complicación y ocurre frecuentemente dentro de los primeros 2 años del diagnóstico.
- La infección es el principal factor precipitante de la crisis miasténica, entre estos se incluyen respiratoria, urinaria o gastrointestinal (cuadro IV y V). Otros factores precipitantes incluyen: enfermedad generalizada pobremente controlada, uso concomitante de ciertos antibióticos (aminoglucósidos, quinolonas, macrólidos), relajantes musculares, benzodiazepinas, beta bloqueadores, antiarritmicos, cirugía, estrés emocional, incremento de la temperatura e hiper o hipotiroidismo.
- La inmunoglobulina intravenosa es una intervención efectiva para el tratamiento de la exacerbación aguda, el manejo a corto plazo de la miastenia grave y previo a la realización de timectomía. No existe evidencia científica que sustente la efectividad de la inmunoglobulina intravenosa en el manejo crónico de la miastenia gravis.
- La inmunoglobulina tiene una eficacia similar al recambio plasmático en el tratamiento de la exacerbación aguda de la miastenia gravis.
- No existen pruebas suficientes para favorecer la inmunoglobulina intravenosa sobre los corticoesteroides en las exacerbaciones moderadas. Es importante señalar que la inmunoglobulina intravenosa es una intervención de alto costo, invasiva, segura y tolerable. No existe información concluyente respecto a su uso sistemático como ahorrador de esteroides.
- Se recomienda el uso de inmunoglobulina intravenosa a dosis de 1 g/kg de peso en una sola aplicación. No existe superioridad significativa entre inmunoglobulina intravenosa en dosis de 2 g/kg. comparado con 1 g/Kg, en el tratamiento de la exacerbación aguda de la miastenia gravis.
- El beneficio de la inmunoglobulina intravenosa se hace evidente después de 14 días de iniciado el tratamiento en un 25 % de los pacientes, manteniéndose hasta 28 días después.
- No se ha demostrado beneficio clínico al administrar inmunoglobulina intravenosa en pacientes con manifestaciones leves de la miastenia gravis.
- Los eventos adversos secundarios al uso de inmunoglobulina intravenosa habitualmente son leves y autolimitados. Los principales son fiebre, cefalea, transaminasemia e incremento en el nivel de la creatinina sérica. Debido a que la inmunoglobulina intravenosa produce una frecuencia menor de efectos secundarios en comparación al recambio plasmático, su uso debe preferirse en el manejo del paciente con crisis miasténica.
- Se recomienda administrar previo al uso de inmunoglobulina intravenosa paracetamol 500 mg y difenhidramina 50 mg vía oral.
- El recambio plasmático es un procedimiento seguro y efectivo en el control de síntomas en pacientes con miastenia gravis moderada a grave que no responden a tratamiento inmunosupresor.
- No se recomienda emplear el recambio plasmático en repetidas ocasiones, como una estrategia de tratamiento a largo plazo para obtener inmunosupresión continua y prolongada.
- Existe evidencia de que la plasmaféresis preoperatoria en pacientes con miastenia gravis y timoma, es benéfica y mejora significativamente el desenlace postoperatorio, particularmente reduce el requerimiento de ventilación asistida y la estancia hospitalaria ($p < 0.05$).
- El efecto terapéutico de aféresis (recambio plasmático e inmunoabsorción) en enfermedades autoinmunes puede ser atribuido a tres mecanismos: Reducción intravascular inmediata de la concentración de autoanticuerpos, redistribución de auto anticuerpos y cambios inmunomoduladores.
- Los métodos de plasmaféresis, doble filtración y la inmunoabsorción, disminuyen de forma efectiva los signos y síntomas de la miastenia gravis. La inmunoabsorción remueve el título de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina de forma más efectiva



que la plasmaféresis de doble filtración sin embargo el beneficio clínico es similar en ambos procedimientos. El número óptimo de sesiones de plasmaféresis para cada curso es de 4 y los factores que correlacionan con una mejor respuesta clínica son un índice de actividad elevado, pacientes sin timoma y presentación de la enfermedad a edad temprana.

- El recambio plasmático es un tratamiento de primera línea en el manejo del paciente con exacerbación y en preparación para timentomía. Requiere emplearse como terapia adjunta a inmunosupresores.

COLOMBIA¹⁵

La Asociación Colombiana de Neurología en su guía 6: UCI indica sobre el tratamiento de la crisis miasténica lo siguiente:

Inmunoglobulina humana

La dosis recomendada es de 400 mg/kg/d por vía intravenosa durante cinco días. El inicio debe ser progresivo, 0.5 mg/kg/h para evaluar reacciones adversas. Posiblemente la inmunoglobulina promueve los mecanismos de inmunomodulación, si bien no disminuye los anticuerpos contra el receptor, podría actuar en la inactivación de los linfocitos T, producción de anticuerpos antiidiotipo, bloqueo de la acción de las citoquinas o directamente sobre la unión del anticuerpo con RsACh. Las desventajas como tratamiento son la poca duración del efecto terapéutico, el alto costo, complicaciones anafilácticas severas por déficit de IgA y en algunos casos, compromiso de la función renal.

Plasmaféresis

El volumen de intercambio en cada procedimiento es de 1.5 veces el volumen de plasma, esto equivale a remover y reemplazar 50 Kg por sesión. Se han documentado respuestas favorables hasta de 75%. La terapia de intercambio tiene como objetivo remover los anticuerpos y podría beneficiar a ciertos grupos de pacientes:

- Pacientes con enfermedad crónica que no mejora con corticoterapia o presen tan efectos deletéreos de esta medicación.
- Pacientes con deterioro agudo y grave de la enfermedad debido a su curso natural o inducido por la corticoterapia.
- En la preparación quirúrgica de los pacientes candidatos a timentomía con evidencia de severa disfunción respiratoria (menos de 80% de los valores predichos).
- En un intento de acortar el tiempo de ventilación mecánica y disminuir la morbimortalidad asociada a ésta.
- En el postoperatorio de la timentomía, disminuyendo el período de ventilación mecánica.

Dentro de 24 a 48 horas del primer intercambio, la fuerza muscular comienza a mejorar si bien tiene una duración limitada que no va más allá de 4 a 6 semanas. En la mayoría de crisis se requieren entre 3 a 5 intercambios. Es un método invasivo con clara contraindicación en pacientes con inestabilidad hemodinámica o alteración de la coagulación. El riesgo de muerte por el procedimiento es de tres pacientes por 10.000. Las complicaciones más frecuentes son la hipocalcemia inducida por citrato; depleción de factores de coagulación, proteínas y electrolitos; transmisión de infecciones; reacciones alérgicas; hemorragias secundarias a la anticoagulación sistémica; trastornos

¹⁵ P Lorenzana, D Vega, M Peña. Asociación Colombiana de Neurología. Crisis Miasténica. [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.acnweb.org/es/publicaciones/guia-6-uci/430-crisis-miastenica-cm.html>



hemodinámicos y problemas relacionados al acceso vascular. En comparación con el uso de inmunoglobulina, la plasmaféresis se asocia a mayor recuperación ventilatoria a dos semanas y mayor recuperación funcional al mes, sin embargo, también se asocia a una frecuencia mayor de complicaciones (por ejemplo: infección). Algunos estudios no sugieren mayor diferencia en los resultados. Para el uso de inmunoglobulina y plasmaféresis el nivel de evidencia es II y la recomendación es grado B.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/METANALISIS

En la búsqueda realizada en la base PubMed con el término “myasthenic crisis” No se encontraron metaanálisis ni revisiones sistemáticas publicadas en relación al uso de inmunoglobulina humana en el tratamiento de la Crisis miasténica.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

En la búsqueda realizada en la base PubMed con el término “myasthenic crisis” No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados publicadas en relación al uso de inmunoglobulina humana en el tratamiento de la Crisis miasténica.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. SUMARIOS

MICROMEDEX¹⁶

Efectos Adversos Comunes:

- **Cardiovascular:** soplo del corazón (6,6%), hipertensión (6% a 7%), hipotensión (5% a 22%), aumento de la frecuencia cardiaca (6,4% a 22%), aumentó de la presión arterial sistólica (6,4%), edema periférico (8,2%).
- **Dermatológicos:** reacción en el lugar de la inyección (5% a 98%), prurito (6% a 8%), erupción (4,1% a 7,8%), urticaria (5% a 8,2%)
- **Metabólico endocrino:** Aumento de la temperatura corporal (9%)
- **Gastrointestinal:** úlcera aftosa de la boca (6,4%), diarrea (6% a 28%), náuseas (5% a 26%), dolor abdominal superior (3,9% a 10,6%), vómitos (6% a 23%)
- **Inmunológico:** Complicación de infusión
- **Musculoesquelético:** artralgia (3,9% a 13%), debilidad muscular (6,8%), mialgia (5% a 20%), dolor en las extremidades (6,4% a 11,5%), el espasmo (6% a 6,8%)
- **Neurológico:** Astenia (5% a 10%), mareos (6% a 13,1%), cefalea (8% a 61%), letargo (6%), migraña (5% a 6,6%)
- **Otico:** otalgia (6,4% al 18%)
- **Respiratorio:** asma (8,5% a 29%), Tos (6% a 26%), la congestión nasal (10% a 15%), dolor en la garganta (6,4% a 6,8%), faringitis (5% a 10%), faringolaringitis (5% a 15%), sinusitis (2% a 16%), respiración sibilante (9%)
- **Otros:** Deshidratación (6%), fatiga (5,9% a 24%), fiebre (3% a 37%), dolor (6% a 13%), temblor (6% a 13,1 %)

Efectos Adversos Graves:

- **Cardiovascular:** Malestar en el pecho (6,8% a 9%), dolor en el pecho (7% a 11%), infarto de miocardio, taquicardia (22%)
- **Endocrino metabólica:** Hiponatremia

¹⁶ Truven Health Analytics Micromedex® Solutions. Inmunoglobulin. (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>



- **Hematológicas:** Hemólisis, anemia hemolítica, Trombosis
- **Hepática:** hepatitis
- **Inmunológico:** Anafilaxia
- **Musculoesqueléticos:** Dolor de espalda (3,9% al 28%)
- **Neurológico:** Meningitis aséptica
- **Renal:** Insuficiencia renal aguda, nefropatía hipocaliémica
- **Respiratorio:** Embolia pulmonar, lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión

Evidencia

- Son efectos secundarios por el uso de:
 - Plasmaféresis: neumonía, atelectasia, trombosis y alteraciones hemodinámicas.
 - Inmunoglobulina intravenosa: elevación transitoria de concentraciones de alanino aminotransferasa sérica, fiebre, mialgias, cefalea y urticaria, así como rara vez meningismo y necrosis tubular.
- Se observó que los pacientes que recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa tuvieron menos efectos adversos a diferencia de los tratados con plasmaféresis (diferencia de efecto: 4.01 p=0.0001).
- Algunos expertos clínicos sugieren la administración de inmunoglobulina en un periodo de 5 días, ya que reduce la presencia de efectos adversos.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

MEXICO (2010)¹⁷

El Instituto Mexicano del Seguro Social en su Guía de referencia rápida para el tratamiento de la miastenia gravis en el adulto, para el tratamiento farmacológico de la crisis miasténica indica:

- Los efectos secundarios comunes de la plasmaféresis incluyen hipotensión, parestesias, infecciones, eventos trombóticos y hemorrágicos.
- Los principales factores de falla en la extubación en pacientes con crisis miasténica son: edad avanzada, sexo masculino, historia de crisis miasténica recurrente, neumonía, atelectasia e intubación prolongada.
- El uso de inmunosupresores, particularmente azatioprina + prednisona, en pacientes con antecedente de crisis miasténica, disminuye el número de ingresos a terapia intensiva (p=0.005) y el desarrollo de crisis miasténica recurrente (p < 0.001).
- Para alcanzar adecuados desenlaces en el paciente con crisis miasténica se debe disminuir la duración de la intubación, tratar de forma correcta procesos infecciosos, complicaciones asociadas e introducir en forma oportuna el uso de inmunosupresores.

c. VIGIACCESS

La base de datos Vigi-Acces¹⁸ del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS registró hasta el 2016, para el medicamento inmunoglobulina humana normal, 59 047 registros de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAMs), siendo los más frecuentes los relacionados con la sangre y el sistema linfático.

¹⁷ Instituto Mexicano de Seguro Social. Guía de Práctica Clínica. Tratamiento de la miastenia gravis en el adulto. 2010

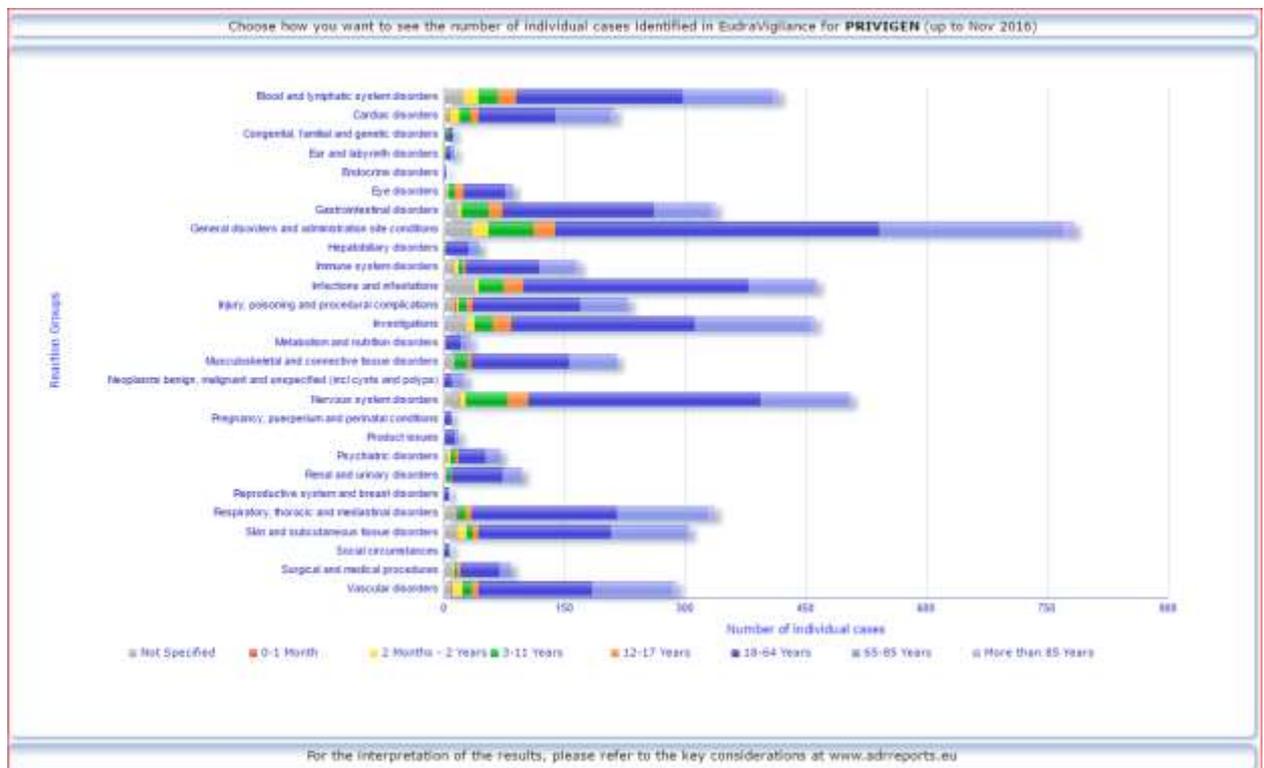
¹⁸ The Uppsala Monitoring Centre. VigiAcces [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2016]. Url disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



	GRUPOS DE REACCIONES ADVERSAS	CASOS
1	General disorders and administration site conditions	12161
2	Nervous system disorders	6455
3	Skin and subcutaneous tissue disorders	5457
4	Gastrointestinal disorders	4291
5	Infections and infestations	4145
6	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3833
7	Investigations	3768
8	Vascular disorders	3382
9	Musculoskeletal and connective tissue disorders	2510
10	Cardiac disorders	2146
11	Injury, poisoning and procedural complications	2047
12	Blood and lymphatic system disorders	1938
13	Immune system disorders	1893
14	Renal and urinary disorders	1308
15	Psychiatric disorders	754
16	Eye disorders	725
17	Hepatobiliary disorders	564
18	Metabolism and nutrition disorders	486
19	Product issues	228
20	Surgical and medical procedures	214
21	Neoplasms benign, malignant and unspecified	184
22	Ear and labyrinth disorders	175
23	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	111
24	Social circumstances	96
25	Reproductive system and breast disorders	77
26	Congenital, familial and genetic disorders	55
27	Endocrine disorders	44

d. ADRREPORTS EU

En la base de datos europea Adrreports¹⁹ de informes de presuntas reacciones adversas para el medicamento inmunoglobulina humana normal (Privigen) se reportaron hasta noviembre del 2016 los siguientes grupos de reacciones adversas:



¹⁹ European Medicines Agency. European database of suspected adverse drug reactions reports. Privigen® [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu> .



e. L-PROLINA

Hospital de la Santa Creu I Sant Pau²⁰, de la universidad autónoma de Barcelona en su evaluación de la Inmunoglobulina Inespecífica al 10% en inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes y purpura trombocitopénica idiopática. Señala la L-prolina es un aminoácido no esencial de características básicas al que se le atribuye potencial excitatorio a nivel neuronal. La ingesta diaria con la comida es aproximadamente 5.2 g. Los niveles normales de L-prolina en plasma son $266 \pm 35 \mu\text{mol/L}$. Se llevaron a cabo 2 estudios en animales (1657/ZLB/02 y PSR 08/06) para determinar la posible toxicidad neurológica de la L-prolina. En ninguno de los dos estudios se observaron alteraciones en el comportamiento de los animales ni signos de toxicidad neuronal.

AEMPS²¹ Las inmunoglobulinas son un componente natural del cuerpo humano. La L-prolina es un aminoácido no esencial que se utiliza como excipiente. La seguridad del medicamento ha sido evaluada en varios estudios preclínicos con especial referencia al excipiente L-prolina. Los datos preclínicos no revelaron riesgos especiales para los humanos en base a los estudios de seguridad farmacológica y de toxicidad.

FDA²² En la revisión de las fichas técnicas del medicamento Inmunoglobulina intravenosa humana aprobados para su comercialización en los Estados Unidos de Norteamérica (Bivigam, Carimune ® NF, Flebogamma DIF 5% & 10%, Flebogamma DIF 10%, GamaSTAN® S/D, Gammagard Liquid, Gammagard S/D, Gammplex, Gamunex-C, OCTAGAM, Privigen), solo Privigen contiene entre sus excipientes a la L-Prolina.

Dantal J.²³ realiza una revisión sobre los excipientes y el riesgo de la lesión renal aguda, relacionada a las inmunoglobulinas intravenosas. Para esta revisión el autor realiza búsqueda sobre el reporte de reacciones adversas relacionadas a la lesión renal aguda por el uso de la inmunoglobulina intravenosa en humanos (informes de casos, análisis de bases de datos, artículos de revisión) en Medline y Embase. Así mismo realiza búsqueda de información en la base de datos de la dirección nacional de medicamentos y productos sanitarios de Francia, base de datos de la FDA, base de datos de la EMA.

De su revisión indica que la glicina y l-prolina no tienen un impacto directo sobre los riñones, los datos muestran tasas relativamente altas de hemólisis y condiciones relacionadas. En febrero del 2012 la EMA ha anunciado la expansión de la ficha técnica de advertencia para Privigen® sobre el riesgo de anemia hemolítica. Las altas dosis de Privigen® (ya sea como dosis única de administración o dividida en varios días) y el grupo sanguíneo no “O” fueron identificados como factores de riesgo para las reacciones hemolíticas basados en la literatura científica.

²⁰ Hospital de la Santa Creu I Sant Pau²⁰. Universidad Autónoma de Barcelona. Evaluación de la Inmunoglobulina Inespecífica al 10% en inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes y purpura trombocitopénica idiopática. 2009.

²¹ AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/en/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2011/febrero/informe-febrero.htm>

²² Food and Drug Administration (FDA). Vaccines, Blood & Biologics. [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en:

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm127589.htm>

²³ J Dantal. Intravenous Immunoglobulins: In-Depth Review of Excipients and Acute Kidney Injury Risk. Am J Nephrol. 2013;38:275-284.



ADR	Sucrose		Maltose		D-Sorbitol	Glycine		L-Proline
	Tegeline	Carimune	Octagam	Gamimune	Flebogamma ^a	Gammagard	Gamunex	Privigen ^b
<i>Renal impairment-associated adverse events</i>								
Anuria	2 (0.41)	7 (0.68)						2 (0.37)
Blood creatinine increased	4 (0.83)	17 (1.65)						
Calculus urinary	2 (0.41)							
(Hemo)dialysis	5 (1.04)	8 (0.78)						2 (0.37)
Hyponatremia	7 (1.45)	7 (0.68)						
<i>Kidney transplant rejection</i>								
Oliguria		14 (1.36)						2 (0.37)
Renal failure	4 (0.83)	17 (1.65)				20 (0.21)	24 (0.56)	6 (1.12)
Renal failure acute	24 (4.98)	32 (3.1)			9 (1.58)		18 (0.42)	
Renal failure chronic								4 (0.75)
Renal tubular disorder	3 (0.62)							
Transplant rejection								6 (1.12)
<i>Hemolysis-associated adverse events</i>								
Chromaturia							11 (0.26)	4 (0.75)
Coombs direct test positive							40 (0.93)	4 (0.75)
Hematuria					8 (1.40)		17 (0.39)	
Hemoglobinuria							21 (0.49)	6 (1.12)
Hemolysis				9 (1.34)		96 (1.01)	120 (2.79)	13 (2.43)
Hemolytic anemia				12 (1.79)	2 (0.35)	44 (0.46)	98 (2.27)	14 (2.62)
<p>Values in parentheses are percentages.</p> <p>Renal impairment-associated ADRs submitted to the FDA for each agent, as well as related generic and/or brand-name drugs containing the same primary active ingredients from Q1 2004 to Q2 2011. ADRs are counted if the agent is flagged as a suspect drug causing the ADR. The terms used to describe the ADRs are those used in the declaration.</p> <p>^a Data on adverse events were only available from Q1 2007. ^b Data on adverse events were only available from Q3 2008.</p>								

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS

a. CONSUMOS

Los consumos del medicamento inmunoglobulina humana normal reportada por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud entre noviembre 2015 a octubre 2016, fueron los siguientes:²⁴

Por fecha:

Fecha	Inmunoglobulina Humana Normal				Total
	10g/100ml Fco 50ml	5g/100ml Fco 20ml	5g/100ml Fco 50ml	5g iny 100ml	
Nov-15	63	0	42	131	236
Dic-15	68	0	24	51	143
Ene-16	112	0	25	107	244
Feb-16	104	17	70	31	222
Mar-16	103	0	33	64	200
Abr-16	60	0	105	100	265
May-16	66	0	35	92	193
Jun-16	32	0	14	43	89
Jul-16	15	0	17	150	182
Ago-16	8	0	1	125	134
Sep-16	52	0	24	121	197
Oct-16	33	0	20	57	110
Total	716	17	410	1072	2215

²⁴ MINSA. Productos del ICI SISMED reportada a nivel nacional.



Por establecimiento:

Nombre ejecutor/establecimiento/categoría			Inmunoglobulina Humana Normal				Total
			10g/100ml Fco 50mL	5g/100ml Fco 20mL	5g/100ml Fco 50mL	5g Iny 100mL	
IGSS	INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	III-2	13	0	0	21	34
IGSS	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO	III-2	373	0	93	611	1077
JUNIN	HOSPITAL REGIONAL DOCENTE MATERNO INFANTIL	III-E	45	0	0	0	45
LA LIBERTAD	HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO	III-1	4	0	0	0	4
CALLAO	HOSPITAL NAC. DANIEL A. CARRION	III-1	85	0	0	0	85
LAMBAYEQUE	HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE	III-1	160	0	0	0	160
CUSCO	HOSPITAL DE APOYO DEPARTAMENTAL	III-1	0	17	109	139	265
CUSCO	HOSPITAL ANTONIO LORENA	III-1	0	0	0	58	58
IGSS	HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE	III-1	0	0	0	4	4
IGSS	HOSPITAL MARIA AUXILIADORA	III-1	0	0	0	38	38
IGSS	HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA	III-1	0	0	0	20	20
IGSS	HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOME	III-1	0	0	0	28	28
IGSS	HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA	III-1	0	0	0	44	44
LAMBAYEQUE	HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE	III-1	0	0	0	54	54
LORETO	HOSPITAL REGIONAL DE LORETO	III-1	0	0	33	0	33
LA LIBERTAD	HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO	III-1	0	0	158	0	158
TUMBES	HOSPITAL REGIONAL JOSE ALFREDO MENDOZA OLAVARRIA	II-2	36	0	0	0	36
PIURA	HOSPITAL DE APOYO II-SULLANA	II-2	0	0	0	44	44
LAMBAYEQUE	HOSPITAL REGIONAL DOCENTE LAS MERCEDES	II-2	0	0	0	9	9
CAJAMARCA	HOSPITAL REGIONAL CAJAMARCA	II-2	0	0	17	2	19
Total			716	17	410	1072	2215

b. COSTOS

Costos Nacionales

Medicamento Inyectable	Dosis	Costo/Unidad S/	Costo/día S/	Costo/5 días S/
INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL 5g/100ml (50 mL)	0.4gr/kg*/día	650.00 ²⁵	7 800.00	39 000.00

²⁵Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD AS-SM-3611-2016-ESSALUD/GRACU-1 25/11/2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>



Medicamento Inyectable	Dosis	Costo/Unidad S/	Costo/día S/	Costo/5 días S/
INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL 10g/100ml (50 mL)	0.4gr/kg*/día	2 130.00 ²⁶	12 780.00	63 900.00

*paciente de 70kg

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO (INDICACIONES APROBADAS)

a. AGENCIAS REGULADORAS

FDA²⁷

La Food and Drug Administration (FDA) autoriza la comercialización de Inmunoglobulina Humana Normal para las siguientes indicaciones:

- Enfermedades infecciosas bacterianas (profilaxis)
- Hepatitis A (profilaxis)
- Enfermedad de Kawasaki
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda
- Sarampión (profilaxis después de la exposición)
- Neuropatía motora con bloqueo de la conducción múltiple
- Rubeola en el embarazo (profilaxis después de la exposición)
- Trastorno de la inmunodeficiencia primaria
- Púrpura trombocitopenica idiopática y crónica inmune
- Varicela, cuando la inmunoglobulina varicela-zoster no está disponible (profilaxis)

EMA²⁸

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autoriza la comercialización de Inmunoglobulina Humana Normal para las siguientes indicaciones:

- Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes:
 - Síndrome de inmunodeficiencia primaria con producción de anticuerpos deteriorada
 - Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
 - Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase estacionaria y que no respondieron a la inmunización neumocócica.
 - Hipogammaglobulinemia en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre.
 - SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

²⁶ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Instituto Especializado de Salud del Niño DIRECTIVA-PROC-4-2016-INSN-1 05/09/2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

²⁷ Micromedex Drug Summary Information. Immune Globulin. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

²⁸ European Medicines Agency (EMA). Flebogamma [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.



- Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes:
 - Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
 - Síndrome de Guillain Barré.
 - Enfermedad de Kawasaki.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS

- Se encuentra en la 18th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Abril 2013)²⁹
- Se encuentra en la 4th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS (Abril 2013)³⁰

La Inmunoglobulina Humana estuvo incluido en la Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS hasta la 12ava edición (2002), se excluyó en la 13ava edición (2003) y en la 14ava edición (2005) para luego volverlo a incluir en la 17ava edición (2007), permaneciendo este medicamentos en la Lista Modelo hasta la actualidad. La administración intravenosa está indicado para la deficiencia inmune primaria y la enfermedad de Kawasaki.

XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Inmunoglobulina humana 10% inyectable, para el tratamiento de la miastenia gravis (crisis misténica), el Equipo Técnico acuerda no incluir a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades neurológicas al PNUME por existir una débil evidencia respecto a su eficacia.

²⁹WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 18th list. April 2013 (Final Amendments-October 2013)

³⁰WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children 4th list. April 2013 (Final Amendments-October 2013)